ChinaXiv合作期刊

FOXF1、ETV1 在胃肠间质瘤中研究进展

刘　东，　朱长真，康维明，于健春

中国医学科学院　北京协和医学院　北京协和医院基本外科 北京 100730

通信作者：　康维明　电话：010-69152215，E-mail：kangweiming@163.com

【摘要】 胃肠间质瘤（*Gastrointestinal stromal tumors，GISTs*）是消化道最常见间叶组织肿瘤，起源于 Cajal 细胞（*Interstitial cells of Cajal, ICC*）或其同源干细胞，大部分发生与 KIT 或 PDGFRA 基因突变有关。其发病率、靶向治疗耐药率及术后复发率逐年升高，极大影响患者预后，GISTs 治疗面临瓶颈，寻找新治疗方法已成为当前 GISTs 研究热点。ETV1 是转录因子 ETS 家族成员，可刺激 KIT 基因转录，KIT 蛋白通过 MEK-MAPK 信号通路增强 ETV1 表达。ETV1 和 KIT 正反馈协同调节导致 ICC/GISTs 细胞内信号通路持续激活，从而促进肿瘤增殖。FOXF1 在 GISTs 中特异性高表达，可能是 KIT 和 ETV1 上游调节因子，促进 ICC/GISTs 谱系特有基因表达，FOXF1、ETV1 可能为 GISTs 治疗提供新思路、新方向。本文就 FOXF1、ETV1 基因表达与 GISTs 关系现状及最新进展做一综述。

【关键词】胃肠道间质瘤；GISTs;ETV1；FOX 基因家族；FOXF1；

胃肠间质瘤（*Gastrointestinal stromal tumors，GISTs*）是胃肠道最常见间叶组织肿瘤，起源于消化道肌层Cajal细胞（*Interstitial cells of Cajal，ICCs*）或同源干细胞[1]，可发生于胃肠道任何部位，大多数在胃（70%）和小肠（10%-25%）[2]，少数在直肠、食管及结肠[3]。发病率约1-2/10万，约占胃肠道肿瘤1-3%，胃肠道肉瘤80%[4]，近年来呈明显上升趋势[5]。GISTs生长缓慢、症状隐匿，早期诊断极为困难，误诊率高达91.7%[6]。临床表现多样、无特异性。上述因素导致肿瘤发现时即为中晚期，直接影响治疗效果及预后。另外，GISTs对传统放化疗不敏感。手术完整切除是唯一可能治愈的方法，但术后仍有40%-80%GISTs患者出现复发、转移，平均时间为19～25月，80%发生在术后2年之内[7]。

大部分GISTs发生与KIT和/或PDGFRA基因功能性突变有关[8-10]。酪氨酸激酶受体抑制剂（*Tyrosine kinase inhibitors，TKI*）使GISTs治疗取得革命性进展，但仍有14%GISTs原发耐药[11]。另外，由于两基因存在多位点和/或二次突变，导致靶向治疗耐药

chinaXiv:201902.00036v1

chinaXiv:201902.00036v1

率及复发率逐年升高，复发和耐药是影响疗效的关键因素。研究发现，术后服用Imatinib的GISTs患者中位无进展生存期约2年，两年之内继发耐药率40 - 50% 。Sunitinib 对Imatinib耐药病例疾病控制率仅65%（7%有效，58%疾病无进展），且持续时间短，易耐药[12]。Regorafenib、sorafenib等均对一线、二线耐药GISTs效果尚不确切且副作用大[13]。GISTs治疗面临瓶颈，寻找新的治疗方法成为当前GISTs治疗研究热点。

1. GISTs与ETV1表达

KIT基因编码III型酪氨酸激酶家族跨膜受体。正常情况下，c-kit蛋白必须与配体——干细胞因子 *(stem cell factors, SCF)*结合，发生自身磷酸化，激活有丝分裂活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇3激酶，进而激发激酶磷酸化链式反应，促进细胞增殖。c-kit基因突变后，活化不再受配体限制，表现为持续、自动磷酸化，使c-kit信号转导系统病态增强，促使细胞增殖并抑制凋亡，最终导致肿瘤形成[14-15]。

ETS *(E-twenty six)* 转录家族有30多个成员，是目前最大的信号依赖转录调控因子家族之一。这些信号分子拥有由85个氨基酸组成的特异DNA结合区，可与靶基因启动区（一般为富含嘌呤序列GGAA/T）结合，调控靶基因转录，参与肿瘤发生、演进[16-17]。ETV1 *(ETS translocation variant 1，Ets-related protein 81，ER81)*位于染色体7p21.2，是ETS家族PEA3亚科转录因子。ETV1可结合的靶基因很多，通过调节靶基因的表达，在调控肿瘤细胞增殖、分化、迁移中起重要作用。研究表明，ETV1在肿瘤组织中如前列腺癌、黑色素瘤、乳腺癌中表达量较正常组织高得多[18-22]。

ETV1在GISTs肿瘤组织及GISTs细胞株中均呈高水平表达，且显著高于其他肿瘤。GISTs细胞株中，ETV1对靶基因作用由复杂的调控网络调节，其中，*Ras/Raf/MAPK*信号通路是调控ETV1主要通路[23-25]。GISTs患者中联合使用Imatinib与MEK抑制剂，GISTs生长将受到明显抑制。研究发现[26]，ETV1表达与KIT基因转录呈正反馈循环：ETV1可刺激KIT基因转录，KIT蛋白促进ETV1表达，且增强ETV1稳定性，减缓降解。ICC转变为GISTs过程就是KIT基因与ETV1协调配合实现的，即KIT基因功能性突变和ETV1变化同步、协调进行才导致GISTs发生[27]。阻断ETV1基因后，细胞分裂减少、凋亡增加，这表明ETV1对GISTs发生、发展起至关重要作用。另有研究表明[28]，ETV1对于野生型GISTs尚有辅助诊断的作用，且ETV1表达可能作为GISTs 患者根治术后3年无病生存率预后评估指标。

综上所述，ETV1可能与GISTs发生、发展相关，但能否将ETV1作为耐药性GISTs治疗新靶点、ETV1可否作为评估GISTs恶性程度、预测肿瘤进展的指标仍有待临床、基础进一步研究。深入探索ETV1在GISTs发生、发展中可能的作用机制，将为GIST诊疗提供更多思路。

2. GISTs 与 FOXF1 表达

FOX 基因家族 *(Fork head box family)* 属于叉头基因 *(fork head)*，在分子结构上有一个明显叉头 DNA 结合区[29]。目前 19 个亚族，50 个成员，功能涉及胚胎发育、细胞周期调控、糖类/脂类代谢、免疫调节、衰老等多种生物过程。FOX 家族基因在人体内主要发挥转录因子的作用，调控多种靶基因的表达，与肿瘤发展、侵袭、转移密切相关[30]。FOXF1 基因是 FOX 基因家族中一员，位于人类染色体 16q24.1，编码 FOXF1 转录因子。FOXF1 能够抑制肿瘤细胞增殖、转移，FOXF1 失活会促进肿瘤进展，表现出抑瘤效应[31]。研究表明[32]，在所有入组的 GISTs 组织中，无论 KIT/PDGFRA 突变状况如何，FOXF1 表达均为阳性。这说明 FOXF1 可能在 GISTs 中普遍表达。但在其他肉瘤中很少观察到 FOXF1 表达。即 FOXF1 在 GISTs 中普遍表达，且具有相对特异性。因此 FOXF1 可能成为 GISTs 敏感的、具有一定特异性的新标志物。

3. FOXF1 可能位于 ETV1 上游

研究发现[32]，FOXF1 似乎是 ETV1 上游调节因子。FOXF1 主要结合位点是增强子，推测 FOXF1 可能是通过与增强子结合后调控 KIT、ETV1 表达，进而调节 GISTs 生长的。FOXF1 下调不仅导致 ICC/GISTs 谱系基因转录减少，而且 ETV1 表达也呈下降趋势。用 Imatinib 抑制 KIT 及其下游 MAPK 通路信号传导，或 MEK162（MEK 抑制剂）对 MAPK 信号通路进行短期抑制后，均可导致 ETV1 蛋白降解。上述通路重新激活后，ETV1 蛋白水平也相应地恢复[33-34]。整个过程中，FOXF1 蛋白表达水平无显著波动。即 FOXF1 直接影响 ETV1 表达，但 ETV1 变化并未对 FOXF1 造成任何影响。这些发现表明，FOXF1 可能位于 GISTs 生长信号分子 ETV1 上游，调控 ETV1 的表达。但 FOXF1 在 GISTs 中表达的意义、与 GISTs 病例临床病理特征相关性、是否可以作为 GISTs 治疗新方向，目前尚无相关研究进行探究。

综上所述，FOXF1、ETV1、KIT 三者在 GISTs 生长调控中的作用可以表述为：FOXF1 位于信号通路的最上游，正向调控 ETV1 表达。ETV1 调控 KIT 表达，且两

chinaXiv:201902.00036v1

者形成正反馈环。这表明，FOXF1、ETV1 很有可能是 GISTs 药物治疗的新靶点，为处于治疗瓶颈中的 GISTs 患者带来了新的希望。但如何以 FOXF1、ETV1 为靶点开发治疗 GISTs 药物，尤其是多重耐药 GISTs，仍需更大样本、设计更加完善的临床、基础研究进一步探索。

参考文献：

1. 崔宁宜,王勇,吕珂.小肠淋巴瘤和小肠间质瘤的超声征象及鉴别诊断[J]. 协和医学杂志,2016,7(5):342-346.
2. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O’Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 2002; 33: 459-465.
3. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 373: 1097-1104.
4. Miettinen M , Monihan J M , Sarlomorikala M , et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases.[J]. American Journal of Surgical Pathology, 1999, 23(9):1109-1118.
5. Sarlomorikala M, Kovatich A J, Barusevicius A, et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34.[J]. Mod Pathol, 1998, 11(8):728.
6. 邓志勇,李海,张阳等.胃肠道间质瘤误诊 12 例临床病理特征分析[J].中国误诊学杂志, 2006,6(13):2547-2548.
7. Chang-Zhen, Dong, Wei-Ming, et al. Ghrelin and gastrointestinal stromal tumors[J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, 23(10):1758-1763.
8. Heinrich Mc，corless cL。Duensi“g A，et a1．PDGFRA activating mutations i“gastmintestinal stromal tumor[J].science.2003,299 (10)：708．710．
9. Miettinen M, Sobin L H, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up.[J]. American Journal of Surgical Pathology, 2005, 29(10):1373-1381.

chinaXiv:201902.00036v1

ChinaXiv合作期刊

10. Miettinen M, Makhlouf H, Sobin L H, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up[J]. American Journal of Surgical Pathology, 2006, 30(4):477-489.

11. Vadakara J, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumors: management of metastatic disease and emerging therapies. Hematol Oncol Clin North Am 2013; 27: 905–920.

12. Gramza AW, Corless CL, Heinrich MC. Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumors. Clin Cancer Res 2009; 15: 7510-7518.

13. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329-1338.

14. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; 279: 577-580.

15. Hirota S , Ohashi A , Nishida T , et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors.[J]. Gastroenterology, 2003, 125(3):660-667.

16. Kurpios N A , Macneil L , Shepherd T G , et al. The Pea3 Ets transcription factor regulates differentiation of multipotent progenitor cells during mammary gland development[J]. Developmental Biology, 2009, 325(1):0-121.

17. De L Y , Baert J L , Chotteaulelievre A , et al. The Ets transcription factors of the PEA3 group: transcriptional regulators in metastasis.[J]. BBA - Reviews on Cancer, 2006, 1766(1):79-87.

18. Ordóñez, José Luis, Osuna D , HerreroMartín, David, et al. Advances in Ewing's sarcoma research: Where are we now and what lies ahead?[J]. Cancer Research, 2009, 69(18):7140-50.

19. Jane-Valbuena J , Widlund H R , Perner S , et al. An Oncogenic Role for ETV1 in Melanoma[J]. Cancer Research, 2010, 70(5):2075-2084.

20. Baker R , Kent C V , Silbermann R A , et al. Pea3 transcription factors and wnt1-induced

chinaXiv:201902.00036v1

ChinaXiv合作期刊

mouse mammary neoplasia.[J]. Plos One, 2010, 5(1):e8854..

21. Vageli D , Ioannou M G , Koukoulis G K . Transcriptional activation of hTERT in breast carcinomas by the Her2-ER81-related pathway[J]. Oncology Research, 2009, 17(9):413-423.
22. Oh S , Shin S , Janknecht R . ETV1, 4 and 5: An oncogenic subfamily of ETS transcription factors[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2012, 1826(1):1-12.
23. Jane-Valbuena J , Widlund H R , Perner S , et al. An Oncogenic Role for ETV1 in Melanoma[J]. Cancer Research, 2010, 70(5):2075-2084.
24. Dwyer J , He L I , Dakang X U , et al. Transcriptional Regulation of Telomerase Activity[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1114(1):36-47.
25. Goueli B S , Janknecht R . Upregulation of the Catalytic Telomerase Subunit by the Transcription Factor ER81 and Oncogenic HER2/Neu, Ras, or Raf[J]. Molecular & Cellular Biology, 2004, 24(1):25.
26. Combined Inhibition of MAP Kinase and KIT Signaling Synergistically Destabilizes ETV1 and Suppresses GIST Tumor Growth[J]. Cancer Discovery, 2015, 5(3):304-315.
27. Chi P , Chen Y , Zhang L , et al. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours[J]. Nature, 2010, 467(7317):849-853.
28. 殷舞, 农涛, 黄顺荣, et al. 胃肠间质瘤中 ETV1 的表达及意义[J]. 广东医学, 2017, 38(9):1358-1362.
29. Golson M L , Kaestner K H . Fox transcription factors: From development to disease[J]. Development, 2016, 143(24):4558-4570.
30. Lam E W F , Brosens J J , Gomes A R , et al. Forkhead box proteins: tuning forks for transcriptional harmony[J]. Nature Reviews Cancer, 2013, 13(7):482.
31. Wei H J , Lo W C , Nickoloff J A , et al. FOXF1 mediates mesenchymal stem cell fusion-induced reprogramming of lung cancer cells[J]. Oncotarget, 2014, 5(19):9514-29.
32. Ran L , Chen Y , Sher J , et al. FOXF1 defines the core-regulatory circuitry in gastrointestinal stromal tumor (GIST)[J]. Cancer Discovery, 2018, 8(2):234.
33. Szafranski P , Dharmadhikari A V , Wambach J A , et al. Two deletions overlapping a distant\r, *FOXF1*\r, enhancer unravel the role of lncRNA\r, *LINC01081*\r, in etiology of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins[J]. American Journal of

chinaXiv:201902.00036v1

ChinaXiv合作期刊

Medical Genetics Part A, 2014, 164(8):2013-2019.

34. Tang C M , Lee T E , Syed S A , et al. Hedgehog pathway dysregulation contributes to the pathogenesis of human gastrointestinal stromal tumors via GLI-mediated activation of KIT expression[J]. Oncotarget, 2016, 7(48):78226-78241.

chinaXiv:201902.00036v1